

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/24353>

Please be advised that this information was generated on 2018-07-07 and may be subject to change.

In dit standpunt wordt aandacht gegeven aan de juridische positie van patiënten, de veiligheid, het non-commercialiteitsprincipe, het beheer en de kwaliteit van het materiaal en het breder gebruik van menselijk materiaal. De nieuwe wet zal waarschijnlijk worden opgesteld in afstemming met bestaande wetten waarbij voldoende ruimte voor zelfregulering blijft bestaan. Verwacht wordt dat door een dergelijke wet de beschikbaarheid van humaan materiaal zal toenemen.

Hoe het onderzoek met humaan materiaal eruit kan zien werd toegelicht door de heer Garssen van het RIVM. Hij besprak de methode van de "parallellogram approach", waarmee een betrouwbare analyse van de risico's en effecten van blootstelling van de mens aan giftige stoffen kan worden gemaakt. Naast het gebruik van dieren in experimenten wordt er eveneens gewerkt met menselijke vrijwilligers. Daar waar dit om ethische redenen niet mogelijk is probeert men ook zoveel mogelijk gebruik te maken van weefsels, bloed en cellijnen van mensen en dieren. Hierdoor is het mogelijk om zowel de verschillen en overeenkomsten tussen mensen en dieren (extrapolatieprobleem) als binnen deze soorten te onderzoeken. Met dit model hoopt men in de toekomst tot een vermindering van het aantal dieren te komen. Dit is met name van belang voor het onderzoek dat door allerlei regelgevende instanties wordt voorgeschreven.

Binnen de praktijk van de chirurg, met name in ziekenhuizen waar eveneens onderzoek wordt verricht, brengt het vrijmaken van menselijk materiaal allerlei eigen, specifieke problemen met zich mee, zo berichtte prof. Kitslaar, chirurg van het Academisch Ziekenhuis Maastricht. Het leveren van materiaal kan incidenteel gebeuren als het gaat om beperkte stukjes weefsel, maar het kan ook op structurele basis plaatsvinden, waarbij een grotere hoeveelheid van bepaald weefsel van meerdere patiënten gewenst is.

Voordat een chirurg echter kan meewerken aan het vrijmaken van materiaal moet aan een aantal minimale condities worden voldaan: 1) de procedure mag geen risico inhouden voor de patiënt en als dat wel zo is dan moet de patiënt zelf toestemming geven voor de procedure en 2) de privacy van de patiënt moet volledig beschermd zijn. De bereidheid van een chirurg om lichaamsmateriaal te verstrekken hangt vaak af van zijn of haar betrokkenheid bij het onderzoek waarvoor het materiaal is verstrekt. In de optimale situatie is de chirurg lid van het onderzoeksteam en levert naast materiaal ook de klinische gegevens alsmede een bijdrage aan de publikatie van de resultaten van het onderzoek.

Als laatste spreker lichtte medisch directeur, de heer Kalter de rol van de non-profit organisaties Bio Implant Services (BIS) en Eurotransplant (ET) toe. Deze organisaties verenigen diensten gericht op het optimaliseren van donatie, toewijzen en transplanteren van menselijke weefsels (BIS) en organen (ET). In die rol hebben zij te maken met diverse wetgevingen, zoals met name de Wet op de Orgaandonatie. Zij hebben ook met het publiek te maken, waarbij het van belang is dat deze goed geïnformeerd is over de (on)mogelijkheden van donatie van weefsels en organen. De heer Kalter concludeerde zijn betoog met de opmerking dat beide instellingen wellicht een centrale rol zouden kunnen spelen in het verkrijgen van menselijk materiaal ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek dat buiten het transplantatie-onderzoek ligt. Dit zou onder strenge wetgeving en richtlijnen opgezet moeten worden.

Veel van de aangehaalde (on)mogelijkheden en wensen, knelpunten en oplossingen die in de voordrachten vermeld waren kwamen nogmaals in detail aan de orde in de drie workshops. Wettelijke regelingen werden als zeer wenselijk en noodzakelijk geacht, met name daar waar het gaat om de bescherming van de patiënt. Onderzoek zal zowel door DEC's en MEC's goedgekeurd moeten worden alvorens deze van start zouden kunnen gaan. Of vraag en aanbod centraal dan wel decentraal geregeld zouden moeten worden blijft een punt van discussie. Buiten kijf staat dat het publiek op één of andere manier op de hoogte zou moeten worden gesteld van het feit dat niet alleen organen en weefsel voor donatiedoeleinden gegeven zouden kunnen worden, maar dat ook het materiaal ter beschikking kan komen voor wetenschappelijk onderzoek. Hoe dit zou moeten en kunnen gebeuren zal nog nader uitgewerkt moeten worden.

Voor het uitwerken van al deze aspecten, vragen en problemen is tijdens de plenaire discussie de wens uitgesproken om hiervoor een werkgroep op te richten. Hierin zouden vertegenwoordigers uit alle sectoren die met de problematiek te maken hebben zitting moeten nemen. De werkgroep zal verbonden worden aan het Nationaal Centrum Alternatieven voor dierproeven. Enkele aanwezigen in het publiek zegden toe aan deze werkgroep deel te willen nemen. Het ligt dan ook in de verwachting dat in september van dit jaar een eerste vergadering zal worden gehouden.

Abstracts van de lezingen zijn te verkrijgen bij het NCA of te vinden op Internet: "<http://www.pdk.dgk.ruu.nl/nca/abstra.htm>".

[mw. drs. Janne Kuil is verbonden aan de afdeling Proefdiervraagstukken, Faculteit der Geneeskunde, Rijksuniversiteit Leiden; dr. Jan van der Valk is hoofd van het Nationaal Centrum Alternatieven voor dierproeven te Utrecht]

Malaria: opnieuw een prioriteit

R.W. Sauerwein

Dit jaar is het 100 jaar geleden dat door de Engelse arts Ronald Ross werd ontdekt dat muggen een centrale rol spelen bij de transmissie van de malariaparasiet. In diverse landen wordt dit feit herdacht en ook in Nederland zal ter gelegenheid hiervan een KNAW-symposium worden gehouden op 13 november a.s. in Amsterdam onder de titel "100 jaar bestrijding". De ernst van de malaria situatie in de wereld en het belang van malariabestrijding worden reeds decennia lang onderkend. Na het mondiale eradicatieprogramma van de WHO in de vijftiger jaren door middel van spraying met insecticide (DDT) met regionale successen en onder andere de het verdwijnen van de endemische vorm uit Europa als gevolg, daalde malaria in de afgelopen 20 jaar gestaag als prioriteit bij financierende instanties en overheden in de U.S.A. en Europa. De dreigende crisis in Afrika heeft malaria nu opnieuw op de internationale agenda geplaatst en geleid tot een aantal initiatieven en oproepen waarover recentelijk uitgebreid werd gerapporteerd in het tijdschrift *Nature*¹.

Tussen de 300-500 miljoen mensen hebben malaria tropica veroorzaakt door *Plasmodium falciparum*, met een jaarlijkse mortaliteit van tussen de 1.5-2.7 miljoen, dat wil zeg-

gen elke 12 seconde een slachtoffer. Malaria mortaliteit treedt met name op bij jonge kinderen voor zich immuniteit tegen de ziekte heeft ontwikkeld. Negentig procent van de gevallen doen zich voor in tropisch Afrika en ongeveer twee derde van de rest in slechts 5 landen: India, Brazilië, Sri Lanka, Vietnam en Columbia. De drie andere vormen van malaria bij de mens geven zelden of nooit mortaliteit maar wel aanzienlijke morbiditeit. In veel landen is het aantal gevallen van malaria stijgend.

Een belangrijke oorzaak van deze ontwikkelingen zijn de beperkt beschikbare financiële middelen. Het huidige beleid van de meeste overheden in de Westerse landen heeft geresulteerd in een zeer bescheiden budget voor malaria-onderzoek. De belangrijkste donor in de tachtiger jaren, de USAID, verlaagde zijn budget over een periode van 10 jaar van 48 naar 8.5 miljoen US\$. Ook in de landen waar malaria endemisch voorkomt hebben gezondheidszorg en malaria in het bijzonder geen hoge prioriteit. Wereldwijd wordt slechts een bedrag van 84 miljoen US\$ aan malaria-research gespendeerd door de publieke sector en NGO's, de helft van datgene wat alleen al in de U.K. wordt besteed aan kankeronderzoek. Tegenover elke gulden die wordt uitgegeven aan malaria-onderzoek wordt mondiaal 10.000 gulden gespendeerd aan AIDS onderzoek. Financieel-economische overwegingen weerhouden ook de grote farmaceutische industrieën van substantiële investeringen in anti-malaria middelen en/of vaccins.



SAFE SEX IN DONKER AFRIKA

Effectieve controle van malaria is geen eenvoudige opgave. De parasiet heeft een gecompliceerde levenscyclus met verschillende morfologische stadia in mens en mug en er bestaat een complexe interactie tussen de intensiteit van transmissie en verworven immuniteit. Er bestaan namelijk grote geografische verschillen in klinische presentatie en incidentie van de ziekte. Na een aantal doorlopen infecties wordt klinische immuniteit verworven met een sterke daling van de mortaliteit als gevolg maar persistentie van de parasiet in het bloed van de de immune populatie. Vertrek uit een endemisch gebied of langere perioden van zeer lage transmissie leiden binnen korte tijd tot verlies van immuniteit en opnieuw een verhoogd risico op ernstige vormen van de ziekte. Epidemiologisch onderzoek wordt ernstig bemoeilijkt door het ontbreken van een betrouwbare marker zodat deze immuniteit kan worden gemeten.

Welke controle maatregelen zijn op dit moment beschikbaar? De bestrijding berust op drie peilers: 1) uitschakeling van de parasiet door geneesmiddelen, 2) vermindering van het contact tussen mens en mug en 3) vaccinontwikkeling.

UITSCHAKELING DOOR GENEESMIDDELEN

Er is een beperkt arsenaal van anti-malaria middelen be-

schikbaar waarvan alleen chloroquine en pyrimethamine-sulfadoxine (Fansidar) een zodanig lage prijs hebben dat zij in Afrika op grote schaal als middel van eerste keus kunnen worden gebruikt. Door de snel oprukkende resistentie tegen beide middelen wordt hun huidige toepasbaarheid echter bekort. Een beperkt aantal alternatieven is beschikbaar maar de prijs daarvan ligt een veelvoud hoger en er bestaat de vrees dat net als bij bovengenoemde middelen, resistentie zich snel zal ontwikkelen door overgebruik en foutief gebruik.

De laatst ontwikkelde nieuwe middelen dateren alweer van een aantal jaren terug en op dit moment heeft geen enkele farmaceutische industrie een actief researchprogramma op dit gebied. Het toegepaste onderzoek richt zich nu vooral op het in kaart brengen van de mondiale resistentie en het testen van de effectiviteit van verschillende combinaties van bestaande middelen.

VERMINDERING CONTACT MENS-MUG

Eén van de aanbevolen controlestrategieën van de Ministeriële Malaria Conferentie in Amsterdam van 1992, was gericht op malariapreventie door maatregelen gericht op de mug. Een veelbelovende methode bleek de introductie van bednetten (klamboe's) of gordijnen geïmpregneerd met een voor de mens onschadelijk insecticide (pyrethroïden onder andere permethrine). Onder auspiciën van de WHO werden in de periode 1992-1996 trials uitgevoerd in Kenia, Ghana, The Gambia en Burkina Faso bij in totaal 370.000 mensen met een effectieve daling van de totale kindersterfte met 17-63% in de verschillende studies. Vanwege de indrukwekkende resultaten tot nu toe is besloten de verspreiding en het gebruik van deze netten als beschermende maatregel tegen malaria.

Een bijkomend gunstig effect van de implementatie is dat het impregneermiddel eveneens werkzaam is tegen allerlei ongedierte hetgeen de nachtrust bevordert. De potentie van de netten als middel voor malariacontrole is in bovengenoemde trials aangetoond, de uiteindelijke effectiviteit zal voor een groot deel bepaald worden door de bereidheid tot aanschaf en discipline in gebruik en verzorging van de netten. De thans gangbare netten moeten iedere 6-12 maanden worden gereïmpregneerd. Voor de public health sector vormt dit voor de komende jaren een belangrijk studieterrain. Een ander belangrijk punt is de resistentie ontwikkeling tegen het insecticide waar nu reeds de eerste aanwijzingen voor bestaan. Ondanks de gerapporteerde successen is het nog onduidelijk wat de lange termijn effecten van deze interventie zullen zijn. Een reductie van de expositie aan de parasiet zou namelijk kunnen leiden tot een afname in immuniteit met een verschuiving van ernstige malaria naar een oudere leeftijdscategorie.

VACCINONTWIKKELING

Door de beperkingen van bovengenoemde strategieën wordt de ontwikkeling van een malariavaccin beschouwd als een serieus alternatief. Ondanks belangrijke voortgang in de kennis over de beschermende immuunrespons en de identificatie van een 40-tal targeteiwitten is op dit moment geen universeel effectief vaccin beschikbaar. Genoemde targeteiwitten zijn verdeeld over alle stadia van de Plasmodium-cyclus en de huidige ideeën voor een vaccin zijn gebaseerd op een multi-target benadering bestaande uit een cocktail van antigenen van de verschillende stadia. Zowel antistof-gemedieerde als celgebonden mechanismen zijn betrokken

bij malariaimmuniteit. Bij het onderzoek is men gestuit op een reeks van strategieën van de parasiet om de immuunrespons te omzeilen.

Zo bevat *P. falciparum* een familie van genen die coderen voor een serie van zeer variable eiwitten die tot expressie komen op de geparasiteerde erythrocyt en betrokken zijn bij de adhesie aan endotheel. Differentiële expressie van deze genen leidt tot een inductie van een ineffektieve immuunrespons. Een ander punt bij de ontwikkeling van een universeel werkzaam vaccin is de gerestricteerde immuunrespons in de humane populatie tegen bepaalde Plasmodium antigenen. Ondanks deze problemen is een malariavaccin mogelijk zoals blijkt uit de inductie van beschermende immuniteit in een aantal mensen na immunisatie met bestraalde parasieten en de daling van de parasitemie na injectie van antistoffen verkregen van personen met levenslange malaria expositie.

Veilige productie op industriële schaal van verzwakte of gedode parasieten voor vaccindoeleinden is echter vooralsnog niet realistisch. De meeste activiteit is derhalve gericht op de ontwikkeling van recombinant subunit vaccins gebaseerd op Plasmodiumeiwitten. Immunisatie van een aantal vrijwilligers met een fusieproduct van een dergelijk eiwit met hepatitis B surface-antigeen en aangeboden in een bepaald adjuvant leidde recentelijk tot bescherming in 6 van de 7 proefpersonen na een challenge met geïnfecteerde muggen. De duur van deze immuniteit moet nog worden vastgesteld. In ieder geval hebben deze resultaten geleid tot een veldstudie in The Gambia. Een nieuwe immunisatietechniek is de toediening van DNA partikels coderend voor gewenste targeteiwitten welke veelbelovende resultaten oplevert in proefdieren en binnenkort zijn weg zal vinden in klinische trials.

Naast deze technologische ontwikkeling is het belangrijk om kennis te vergaren over malaria epidemiologie, polymorfisme van de parasiet en mechanismen van immuniteit en transmissie in een bepaald gebied alvorens een potentieel vaccin wordt geïntroduceerd.

Het Nederlands malaria onderzoek is prominent vertegenwoordigd in het fundamentele onderzoek als ook bij de 3 bovengenoemde activiteiten van malariabestrijding. Op enkele terreinen wordt zelfs een voortrekkers rol vervuld. Zo werd recentelijk aan de RUL voor de eerste maal een stabiele transfectie van Plasmodia gerealiseerd. Ons land telt 12 onderzoeksgroepen die malaria-onderzoek verrichten (totaal 30-40 fte's)². De belangrijkste centra zijn gelokaliseerd in de RUL, UvA, LUW, KUN en het Biomedical Primate Research Centre (BPRC) in Rijswijk. Expertise is evenwichtig verdeeld en het onderzoek complementair. De KUN bezit een faciliteit die uniek is in de wereld en bestaat uit een grootschalige kweekunit voor de productie van parasieten en (malaria-geïnfecteerde) muggen.

Deze faciliteit, financieel ondersteund door de faculteit, het ministerie van Ontwikkelingssamenwerking en de EU, biedt de mogelijkheid tot productie van antigenen van bloed- en muggenstadia, een testsysteem voor vaccin en geneesmiddelenonderzoek en productie van geïnfecteerde muggen voor experimentele doeleinden. Een tweede belangrijke faciliteit voor malaria-onderzoek is gevestigd in de BPRC waar onderzoek wordt gedaan bij apen. Deze dieren vormen het enige diermodel voor de studie van Plasmo-

diumsoorten die bij de mens voorkomen.

De alarmerende malaria situatie heeft geleid tot een aantal recente internationale initiatieven (zie artikel Mons). Een internationaal gecoördineerde aanpak met adequate financiering en een aantal langlopende programma's vormen hierin de basiselementen. Een belangrijke financiële ondersteuning zal komen van de Wereld Bank die zich voor dit onderwerp is gaan interesseren.

Passend in deze nieuwe initiatieven kan Nederland een profilerende rol spelen en zijn de nationale expertise en activiteiten aanwezig voor een substantiële bijdrage aan de controle van het groeiend malariaprobleem. In recente beleidsrapporten van NWO-Medische Wetenschappen en de RAWOO wordt het belang van van onderzoek naar tropische ziekten onderschreven^{2,3}. Versterking van vaccinonderzoek is een van de NWO-prioriteiten voor de komende jaren². In het licht van de internationale ontwikkelingen zou malaria een goed onderwerp zijn om aan dit beleidsvoornemen vorm te geven, voortbouwend op de traditie van het Nederlands malaria-onderzoek, gestart met Swellengrebel in de eerste helft van deze eeuw.

Referenties

1. Nature (1997) 386: 535-541
2. Strategienota 1996-2001 deel II; NWO Medische Wetenschappen
3. A medium-term perspective on research for development: research needs and dutch research capacity. RAWOO(1995), publication no. 7

[Dr. R.W. Sauerwein is verbonden aan de afdeling Medische Microbiologie van het Academisch Ziekenhuis Nijmegen]

Gezondheidsonderzoek in samenwerking met ontwikkelingslanden: Tussen de wal en het schip?

B. Mons

Waarom (geen) Partnership ?

Onderzoek ten bate van problemen die zich voornamelijk in ontwikkelingslanden manifesteren heeft een zeer bepaalde plaats in het wetenschappelijk landschap van Europa. In deze bijdrage zal ik me voornamelijk beperken tot het veld van gezondheid. Op internationaal niveau heeft dit soort onderzoek in Europa een smalle, maar vrij solide basis in het INCO-DC (vroeger STD) programma van de Europese Commissie. Dit programma is uitsluitend toegespitst op onderzoek in samenwerking met ontwikkelingslanden en de onderwerpen zijn dan ook gekozen met het oog op de meest voorkomende maatschappelijke problemen in die landen.

Sinds jaar en dag is benadrukt dat dit soort onderzoek het beste kan gebeuren in goede samenwerking tussen onderzoeksgroepen in het "Zuiden" en in het "Noorden". In de beginjaren was het erg moeilijk om dit principe in de praktijk te vertalen, maar gaandeweg is er een modus gevonden die goed werkt. Opvallend is dat de laatste jaren steeds meer programma's de waarde van "genuine partnership" gaan inzien. Voordien was er naast EC-STD alleen een internationaal programma van de Rockefeller Foundation en de We-